

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 3401913 A1

⑯ Int. Cl. 4
C07C 59/01
C 07 D 233/70

AJ1

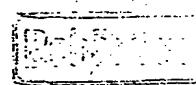
⑯ Aktenzeichen: P 34 01 913.8
⑯ Anmeldetag: 20. 1. 84
⑯ Offenlegungstag: 1. 8. 85

⑯ Anmelder:

A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

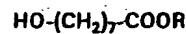
⑯ Erfinder:

Lautenschläger, Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr.;
Biedermann, Jürgen, Dipl.-Chem. Dr., 5024 Pulheim,
DE



⑯ Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxyoctansäure und deren Salze sowie deren Verwendung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung
von 8-Hydroxyoctansäure der Formel I



und deren Verwendung zur Synthese von biologisch aktiven
2-Imidazolyloxyalkansäuren.

DE 3401913 A1

DE 3401913 A1

1

5

10

Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH
 Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

15

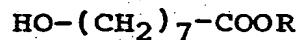
Titel: Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxyoctansäure und deren Salzen sowie deren Verwendung

20

Patentanspruch

Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxyoctansäure und deren Salzen der Formel I

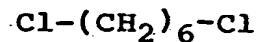
25



I

wobei R Wasserstoff oder ein Alkaliatom, vorzugsweise Natrium oder Kalium bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man 1,6-Dichlorhexan der Formel II

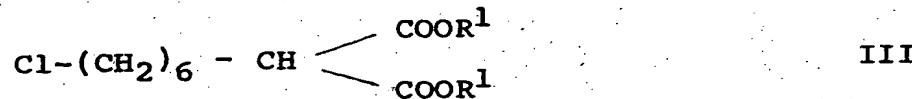
30



II

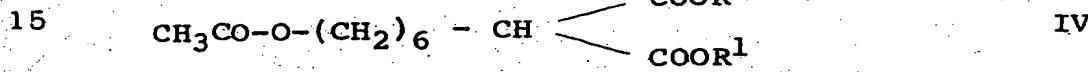
in einem geeigneten organischen Lösungsmittel unter Verwendung einer Hilfsbase, wie z.B. Natriummethylat, Natriumethylethylat, mit Malonsäuredialkylestern in einem Temperaturbereich von 20 bis 110°C, vorzugsweise bei 60 bis 90°C in Methanol oder Ethanol zu den 6-Chlorhexylmalonsäuredi-

1 alkylestern der Formel III umsetzt



5

worin R¹ einen Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl oder Ethyl bedeutet, und die erhaltenen Ester mittels Alkaliacetat in einem indifferenten Lösungsmittel wie z.B. Toluol, Acetonitril, Aceton, Methylethylketon - gegebenenfalls in Gegenwart katalytischer Mengen eines Kronenethers - in einem Temperaturbereich von 20 - 110°C, vorzugsweise bei 70 - 90°C, in die 6-Acetyloxyhexylmalonsäureester der Formel IV überführt (R¹ wie in Formel III),



die in Ameisensäure in Gegenwart katalytischer Mengen eines sauren Katalysators, wie z.B. 4-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Kaliumhydrogensulfat, Ionenaustauscher, unter Abdestillieren des jeweilig entstehenden Ameisensäureesters zur 6-Acetyloxyhexylmalonsäure der Formel V deesterifiziert werden



die nach dem Abdestillieren der Ameisensäure unter Temperatursteigerung auf 140 - 200°C unter Decarboxylierung und Abspaltung von Essigsäure in den 8-Hydroxyoctansäurepolyester übergeht, der wiederum durch Alkalihydroxide oder Alkalicarbonate in die Alkalosalze der Formel I



35 (R = Natrium oder Kalium) gespalten wird, aus denen die 8-Hydroxyoctansäure in der üblichen Weise freigesetzt werden kann.

1.

5

10 Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

15 Titel: Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxy-
octansäure und deren Salzen sowie deren
Verwendung

20 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein chemisch neuartiges und vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxy-octansäure und seine Verwendung zur Synthese von biologisch aktiven 2-Imidazolyloxyalkansäuren.

w-Hydroxycarbonsäuren, deren Salze, Ester und Lactone mit 2-6 Kohlenstoffatomen sind bekannte technische Produkte; w-Hydroxycarbonsäuren mit 9-11 Kohlenstoffatomen können z. Teil halbsynthetisch aus Naturprodukten (Ölsäure, Rizinusöl usw.) gewonnen werden, höhere Glieder werden z.B. durch Umsetzung von cyclischen Enaminen mit w-Acyloxycarbonsäurechloriden (vgl. G. Schill, Chem. Ber. 99, 2689 (1966)) hergestellt.

Auch über die Herstellung von 7-Hydroxyheptansäure und 8-Hydroxyoctansäure sind einige Verfahren bekannt. So ist 7-Hydroxyheptansäure aus 7-Chlorheptansäure

- 1 (A.N. Nesmeyanov, L.I. Zakharkin, Izvest. Akad. Nauk. S.S.R., Otdel. Khim. Nauk 1955, 224-32; Bull. Acad. Sci. U.S.S.R., Div. Chem. Sci. 1955, 199-205 [C.A. 1956, 4849]), Furanacrylsäure (E.V. Hort, US-Patent 2955 133 5 [1960]), Alkoxytetrahydropyranen (A.E. Montagna, D.G. Kubler, J.J. Brezinski, US-Patent 2998466 [1961]) oder Baeyer-Villiger-Oxidation aus Cycloheptanon (Neth. Appl. 6511967 [1966], C.A. 65, 3995h [1966]; R. Robinson, L.H. Smith, J. Chem. Soc. 1937, 371-4) zugänglich.
- 10 8-Hydroxyoctansäure, ein Bestandteil des Gelée royale (vgl. N. Weaver, N.S. Johnston, R. Benjamin, J.H. Law, Lipids 3, 535-8 [1968]; C.A. 70, 55231b [1969]), und deren Ester können neben einigen wenig ergiebigen Verfahren (aus 15 Octansäure, vgl. M. Kusunose, E. Kusunose, H.J. Coon, J. Biol. Chem. 239, 1374-80 [1964]; aus Ölsäurenitril vgl. J. Pasero, L. Comeau, M. Naudet, Bull. Soc. Chim. France 1963, 1794-8; aus Octandisäure durch Reduktion mit Wasserstoff, vgl. A.N. Bashkirov, L.A. Morozov, A.I. Prudnikov, 20 Neftekhimiya 16, 230-4 [1976], C.A. 85, 77548x [1976]; über 8-Actoxy-6-oxo-octansäuremethylester bzw. dessen Ethylenthioketal, vgl. S. Yurugi et al., Ann. Rep. Takeda Res. Lab. 27, 34-42, [1968], C.A. 70, 77899c [1969], H. Hagiwara et al., Japan. Patent 19323 (65), C.A. 1965, 25 16218c; aus N-Nitroso-8-aminoctansäurelactam, vgl. R. Huisgen, J. Reinertshofer, Justus Liebigs Ann. Chem. 575 174-97 [1952], C.A. 47, 3812h; über β -2-Thenoylpropionsäure, vgl. E. Schwenk et al., Org. Syntheses 27, 68-71, [1947] durch Reduktion von Octandisäureesterchlorid mit 30 Natriumboranat (H.J. Bestmann, R. Kunstmünn, H. Schulz, Justus Liebigs Ann. Chem. 699 33-9, [1966], C.A. 66, 54981b [1967]), durch Reduktion von Octandisäuremono-methylester-Kaliumsalz mit Natrium in Ethanol (P. Chuit und J. Haussé, Helv. Chim. Acta 12, 463-92 [1929], C.A. 23, 3663 [1929]), durch Oxidation von 6-Chlorhexanol zu 6-Chlorhexanal, Kondensation des Aldehyds mit Malonsäure, Decarboxylierung zur 8-Chlor-2-octensäure, Überführung in 35

- 1 die 8-Hydroxy-2-octensäure und Hydrierung der Doppelbindung (R. Achard und J. Morel, Fr. 1355775, C.A. 61, 4222h [1964]) oder durch Baeyer-Villiger-Oxidation von Cyclooctanon (Neth. Appl. 6511967, C.A. 65, 3995h [1966]; E.E.
- 5 Smissman, J.F. Muren, N.A. Dahle, J. Org. Chem. 29, 3517-20 [1964], C.A. 62, 2703a 1965; S.L. Friess und P.E. Frankenburg, J. Am. Chem. Soc. 74, 2679 [1952]) hergestellt werden.
- 10 Für die Synthese von biologisch aktiven 2-Imidazolyloxyalkansäuren aus 2-Halogenimidazolen und ω -Hydroxyalkansäure-Salzen, z.B. von 8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-octansäure aus 2-Chlor-1,4,5-triphenylimidazol werden 8-Hydroxyoctansäure-Alkalosalze benötigt.

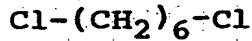
15

Die vorliegende Erfindung beschreibt ein Herstellungsverfahren, das sich gegenüber den bekannten Verfahren

- durch geringe Kosten
- geringe sicherheitstechnische Anforderungen
- durch gefahrlose Abfallprodukte auszeichnet.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß man 1,6-Dichlorhexan der Formel II

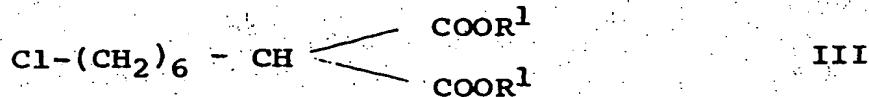
25



II

mit Malonsäuredialkylestern in guter Ausbeute zu 6-Chlorhexylmalonsäuredialkylestern der Formel III

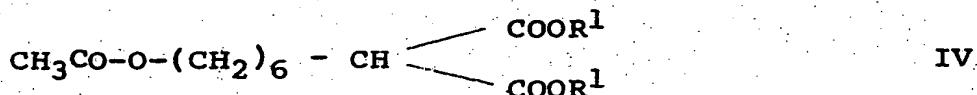
30



worin R^1 ein Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl oder Ethyl bedeutet, umsetzen kann,

35

- 1 wobei die Reaktion unter Verwendung einer geeigneten
 Hilfsbase, wie z.B. Natriummethylat, Natriumethylat, in
 einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Methanol
 oder Ethanol bei Raum- bis Siedetemperatur ausgeführt
 5 wird. Die 6-Chlorhexylmalonsäurealkylester lassen sich
 mittels Alkaliacetat in einem indifferenten Lösungsmittel,
 wie z.B. Toluol, Acetonitril, Aceton, Methylethylketon,
 ggfs. in Gegenwart katalytischer Mengen eines Kronen-
 ethers, wie z.B. 18-Krone-6, bei Raum- bis Siedetemperatur
 10 in die 6-Acetyloxyhexylmalonsäureester der Formel IV



- 15 worin R¹ die in Formel III angegebene Bedeutung hat, über-
 führen, aus denen in einer Eintopfreaktion direkt die
 Alkalosalze der 8-Hydroxyoctansäure hergestellt werden.

So werden die 6-Acetyloxyhexylmalonsäurediester der Formel
 20 IV mit Ameisensäure in Gegenwart katalytischer Mengen
 eines sauren Katalysators, wie z.B. 4-Toluolsulfonsäure,
 Schwefelsäure, Kaliumhydrogensulfat, Ionenaustauscher,
 unter Abdestillieren des jeweils entstehenden Ameisensäu-
 reesters deesterifiziert. Die entstandene 6-Acetyloxy-
 25 hexylmalonsäure wird mit oder ohne Lösungsmittel auf Zer-
 setzungstemperatur (140-200°C) erwärmt und, ggfs. unter
 Anwendung eines Vakuums, Kohlendioxid und Essigsäure unter
 Bildung des 8-Hydroxyoctansäurepolyesters abgespalten. Die
 Verseifung des Polyesters erfolgt mit Alkalihydroxiden
 30 oder Alkalicarbonaten und ergibt die Alkalosalze der For-
 mel I (R = Natrium, Kalium), aus denen die 8-Hydroxyoctan-
 säure mit Hilfe von Mineralsäuren in der üblichen Weise
 freigesetzt werden kann. Die freie Säure ist jedoch auf-
 grund ihrer Polymerisationsneigung nur begrenzt lager-
 35 fähig.

- 1 Die 6-Acetoxyhexylmalonsäuredialkylester der Formel IV
lassen sich mit wässrigen Alkalihydroxidlösungen auch
direkt zu 6-Hydroxyhexylmalonsäurealkalisalzen verseifen,
5 die ihrerseits nach Zugabe von Mineralsäure die 6-Hydroxy-
hexylmalonsäure ergeben, deren Weiterverarbeitung analog
der 6-Acetoxyhexylmalonsäure erfolgt, wobei bei der Zer-
setzung Kohlendioxid sowie statt Essigsäure Wasser abge-
spalten wird.
- 10 Die direkte alkalische Verseifung der Ester III unter
gleichzeitigem Austausch von Chlor gegen Hydroxyl und
nachfolgende Umwandlung der mit Mineralsäure freigesetzten
6-Hydroxyhexylmalonsäure in den 8-Hydroxyoctansäurepoly-
ester - analog dem oben beschriebenen Verfahren für die
15 Umsetzung von 6-Acetoxyhexylmalonsäure - sowie die di-
rekte saure Hydrolyse und Decarboxylierung der Ester IV
mit Hilfe von wässrigen Mineralsäuren oder deren Mischun-
gen mit organischen Lösungsmitteln wie z.B. Eisessig bei
20 Temperaturen zwischen 100-200°C ergeben zwar zunächst eine
Verkürzung des oben genannten Verfahrens, haben aber den
entscheidenden Nachteil, daß schwer abzutrennende Neben-
produkte entstehen.
- 25 Wie die Beschreibung zeigt und die untenstehenden Beispie-
le belegen, hat das neue Verfahren gegenüber den bekannten
Synthesen die Vorteile, daß es bei günstiger Gesamtausbeu-
te wesentlich geringere Sicherheitsvorkehrungen, z.B. im
Vergleich zur Baeyer-Villiger-Oxidation (Persäuren!) oder
30 der Reduktion von Octandisäurederivaten mit Natrium oder
Natriumboranat, erfordert, keine aufwendigen Reinigungs-
operationen aufgrund der eindeutigen Reaktionsabfolge not-
wendig macht (vgl. dagegen z.B. Reduktion von Disäuren mit
Wasserstoff; Synthese ausgehend von 6-Chlorhexanol) und
den Einsatz sehr billiger Ausgangschemikalien ermöglicht:
35 1,6-Dichlorhexan, Malonsäuredialkylester, Alkalialkoholat,
Alkaliacetat, Ameisensäure, Alkalihydroxid; sämtliche
Lösungsmittel können ohne nennenswerte Verluste und ohne

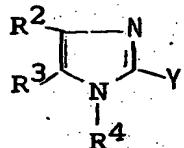
1 aufwendige Reinigungsoperationen erneut wiederverwendet werden.

Nicht zuletzt spielen auch die Aufbereitung und Entsorgung
5 der Abfallprodukte eines Verfahrens eine wesentliche Rolle
für dessen Wirtschaftlichkeit; auch hier weist das neue
Verfahren große Vorteile auf, da nur ungefährliche bzw.
wiederverwendbare Nebenprodukte entstehen: Alkalihalogenide,
Ameisensäurealkylester, Essigsäure, Kohlendioxid.

10 Die Alkalosalze der 8-Hydroxyoctansäure werden für die
Synthese von biologisch aktiven 2-Imidazolyloxyalkansäuren
verwendet.

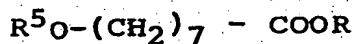
Dabei werden z.B. 2-Halogenimidazole der Formel VI

15



VI

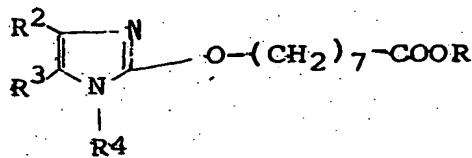
in der R², R³, R⁴ gleich oder voneinander verschieden sein
20 können und Phenyl oder ein- bzw. zweifach durch Halogen,
C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, Trifluormethyl substituiertes
Phenyl bedeuten und Y ein Brom- oder Chloratom ist, mit
einem aus 8-Hydroxyoctansäurealkalisalz der Formel I mit-
tels einer Hilfsbase, wie z.B. Alkalihydrid oder Alkali-
25 alkoholat hergestellten Dialkalialisalz der Formel VII



VII

wobei R und R⁵ Natrium oder Kalium darstellen, in einem
30 indifferenten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Dime-
thylformamid, Dimethylsulfoxid bei Temperaturen von 120 -
180°C zum Alkalialisalz der Imidazolyloxyalkansäure der For-
mel VIII umgesetzt

35



VIII

7 g

- 1 Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

5 6-Chlorhexylmalonsäurediethylester

In eine Lösung von 680 g (10 mol) Natriumethylat in 4,5 l trockenem Ethanol werden bei 70°C 1600 g (10 mol) Malonsäurediethylester getropft, wobei sich das Natriumsalz des Malonsäurediethylesters bildet. Die Lösung wird noch warm (>40°) in eine unter Rückfluß kochende Mischung aus 5 l 10 trockenem Ethanol und 3100 g (20 mol) 1,6-Dichlorhexan eingerührt. Danach wird weiter unter Rückfluß gekocht, bis mit Wasser verdünnte Proben der Reaktionslösung neutrale Reaktion zeigen (pH 7, ca. 4-5 Stunden). Der Alkohol wird im Vakuum abgezogen (kann als absoluter Alkohol wieder 15 eingesetzt werden) und der Rückstand mit Chloroform (2,5 l) aufgenommen. Salze werden abgesaugt, mit Chloroform nachgewaschen und das Chloroform aus dem Filtrat im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Öl wird im Vakuum destilliert.

20 Kp15Torr 87-90°C: 1941 g 1,6-Dichlorhexan (können wieder neu eingesetzt werden)

Kp1Torr 140°C: 1510 g (72 % d.Th. bezogen auf den Umsatz von 1,6-Dichlorhexan)

6-Chlorhexylmalonsäurediethylester

25

6-Acetoxyhexylmalonsäurediethylester

1000 g (3,59 mol) 6-Chlorhexylmalonsäurediethylester werden in 2,5 l trockenem Acetonitril gelöst und 422 g (4,31 mol) trockenes pulverisiertes Kaliumacetat sowie 30 23 g 18-Krone-6 hinzugefügt. Anschließend wird 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt, die Suspension im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit 2,5 l Chloroform aufgenommen, die Feststoffe abgesaugt und mit Chloroform nachgewaschen, die vereinigten Filtrate am Rotavapor eingeengt und das resultierende Öl im Hochvakuum destilliert.

35

Kp0,2Torr 141-143°C: 918 g (85 % d.Th.) 6-Acetoxyhexylmalonsäurediethylester

- 1 8-Hydroxyoctansäure-Natriumsalz
 899 g (2,97 mol) 6-Acetyloxyhexylmalonsäurediethylester
 werden in 1,5 l Ameisensäure gelöst, 57 g (0,3 mol)
 Toluolsulfonsäurehydrat hinzugefügt und die Mischung ca.
- 5 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei ständig Ameisen-
 säureethylester abdestilliert. Innerhalb von 3 Stunden
 wird dann die restliche Ameisensäure abdestilliert und die
 Innentemperatur auf etwa 160°C gesteigert. Die Temperatur
 wird 3,5 Stunden beibehalten (CO_2^- - und CH_3COOH -Entwicklung)
- 10 10 und gegen Ende zweckmäßigerweise Wasserstrahlvakuum ange-
 legt. Der ölige Rückstand wird mit einer Lösung von 238 g
 (5,94 mol) Natriumhydroxid in 550 ml Wasser versetzt und
 die Mischung 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem
 Abkühlen wird die entstandene Lösung mit 25 %iger Salzsä-
 ure auf pH 8 eingestellt, zur Trockne eingeengt und der
- 15 Rückstand im Vakuum bei etwa 120°C getrocknet. Das trocke-
 ne Rohprodukt wird mit Ethanol ausgekocht. Aus der heiß
 filtrierten ethanolischen Lösung scheidet sich das
 Natriumsalz der 8-Hydroxyoctansäure in farblosen Kristal-
- 20 len ab, die abgesaugt und getrocknet werden.
 Ausbeute: 437 g (81 % d.Th.)

Beispiel 2

- 8-Hydroxyoctansäure-Kaliumsalz
- 25 Analog Beispiel 1 aus:
 1363 g 6-Acetyloxyhexylmalonsäurediethylester
 2,3 l Ameisensäure
 86,5 g Toluolsulfonsäurehydrat
 506 g Kaliumhydroxid in 1860 ml Wasser
- 30 Ausbeute: 694 g (77 % d.Th.)

8-Hydroxyoctansäure-Natriumsalz und -Kaliumsalz können
 auch als Rohprodukte, d.h. ohne vorherige Umkristallisa-
 tion aus Ethanol in geplanten Folgereaktionen eingesetzt
 35 werden, sofern die Hauptverunreinigungen wie Alkalihalo-
 genide, Alkalosalze der Toluolsulfonsäure nicht stören.
 Zum Beispiel können die Rohprodukte auch zur Reaktion mit

1 2-Chlor-1,4,5-triphenylimidazol in Dimethylformamid, wobei
die 8-Hydroxyoctansäurealkalisalze vorher mit Hilfe von
z.B. Natriumhydrid oder Kaliumhydrid in die Dialkalalisalze
überführt werden, zu 8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-
5 octansäurealkalisalzen umgesetzt werden.

Die 8-Hydroxyoctansäure kann aus ihren Alkalalisalzen - wie
üblich - durch Zusatz der äquivalenten Menge einer Mine-
10 ralsäure freigesetzt werden. Die freie Säure ist jedoch
aufgrund ihrer Polymerisationsneigung nur begrenzt lager-
fähig.

15

20

25

30

35